

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TEPRAM 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
TEPRAM 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tertram 10 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg escitalopram (ως οξαλικό άλας)  
Tertram 20 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg escitalopram (ως οξαλικό άλας)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Tertram 10 mg: Ωοειδή, λευκά, κυρτά, με χαραγή και στις δύο πλευρές, δισκία.

Tertram 20 mg: Επιμήκη, λευκά, κυρτά, δισκία με χαραγή στη μία πλευρά και ανάγλυφα χαραγμένη την ένδειξη "+" στην άλλη πλευρά του δισκίου.

Τα δισκία των 10 και 20mg δύναται να διαιρεθούν σε 2 ίσα μέρη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου

Θεραπεία της διαταραχής πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία

Θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής (κοινωνική φοβία)

Θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής

Θεραπεία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η ασφάλεια της ημερήσιας δόσης άνω των 20 mg δεν έχει αποδειχθεί.

Το Tertram χορηγείται άπαξ ημερησίως και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

##### Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο

Η συνήθης δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση των 20 mg ημερησίως.

Συνήθως απαιτούνται 2-4 εβδομάδες για την επίτευξη αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος.

Αφού υποχωρήσουν τα συμπτώματα, απαιτείται μία περίοδος θεραπείας διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών για την σταθεροποίηση της απόκρισης.

##### Διαταραχή πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία

Συνιστάται αρχική δόση των 5 mg κατά την πρώτη εβδομάδα πριν την αύξηση της δόσης στα 10 mg ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, μέχρι τη μέγιστη δόση των 20 mg ημερησίως, ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενούς.

Η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται περίπου μετά από 3 μήνες. Η θεραπεία διαρκεί αρκετούς μήνες.

#### Κοινωνική αγχώδης διαταραχή

Η συνήθης δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Συνήθως απαιτούνται 2-4 εβδομάδες για να υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Η δόση μπορεί στη συνέχεια να μειωθεί στα 5mg ή να αυξηθεί στη μέγιστη δόση των 20 mg ημερησίως, ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενούς.

Η κοινωνική αγχώδης διαταραχή είναι μια χρόνια νόσος για την σταθεροποίηση της οποίας συνιστάται θεραπεία 12 εβδομάδων. Η μακροχρόνια θεραπεία ασθενών που αποκρίθηκαν στην θεραπεία έχει μελετηθεί επί 6 μήνες και η χρήση της για πρόληψη υποτροπών μπορεί να εξετάζεται σε εξατομικευμένη βάση. Τα οφέλη της θεραπείας πρέπει να επανεκτιμούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η κοινωνική αγχώδης διαταραχή είναι μια καλώς ορισμένη διαγνωστική ορολογία μιας συγκεκριμένης διαταραχής, η οποία δεν πρέπει να συγχέεται με υπερβολική (ή υπέρμετρη) συστολή. Φαρμακευτική θεραπεία ενδείκνυται μόνον εάν η διαταραχή επιδρά σημαντικά στις επαγγελματικές και κοινωνικές δραστηριότητες.

Η θέση αυτής της θεραπείας συγκριτικά με τη γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία δεν έχει αξιολογηθεί. Η θεραπεία με φάρμακα είναι μέρος μιας ολοκληρωμένης θεραπευτικής στρατηγικής.

#### Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αρχική δόση είναι 10mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση των 20 mg ημερησίως.

Η μακροχρόνια θεραπεία ασθενών που αποκρίθηκαν στην θεραπεία έχει μελετηθεί επί 6 μήνες, τουλάχιστον, σε ασθενείς που λάμβαναν 20mg ημερησίως. Τα οφέλη της θεραπείας καθώς και η δοσολογία θα πρέπει να επανεκτιμώνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 5.1)

#### Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Η αρχική δόση είναι 10mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενούς η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση των 20mg ημερησίως.

Δεδομένου ότι, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι μια χρόνια πάθηση, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι είναι πλέον ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Τα οφέλη της θεραπείας και η δοσολογία πρέπει να επανεκτιμώνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)

Η αρχική δοσολογία είναι 5mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την απόκριση του εκάστοτε ασθενούς, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 10mg ημερησίως. (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η αποτελεσματικότητα της εσιταλοπράμης στην κοινωνική αγχώδη διαταραχή δεν έχει μελετηθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Παιδιά και έφηβοι (< 18 ετών)

Η εσιταλοπράμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρη κρεατινίνη < 30 ml/min.) (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Συνιστάται αρχική δόση 5 mg ημερησίως για τις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 10mg ημερησίως, ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενούς. Συνιστάται προσοχή και πολύ προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2C19

Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλό μεταβολισμό του CYP2C19, συνιστάται μια αρχική δόση 5 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια των δυο πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 10mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται όταν διακόπτεται η θεραπεία.

Η απότομη διακοπή θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν πρόκειται να τερματιστεί η θεραπεία με εσιταλοπράμη, η δόση θα πρέπει να ελαττώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια τουλάχιστον μίας με δύο εβδομάδων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων εκ διακοπής (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8). Εάν εμφανιστούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά από μια ελάττωση της δόσης ή κατά τη διακοπή της θεραπείας, τότε θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της προηγούμενης δόσης. Στη συνέχεια, ο ιατρός μπορεί να συνεχίσει τη μείωση της δόσης, αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με μη εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς-ΜΑΟ) αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου με διέγερση, τρόμο, υπερθερμία κτλ. (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Ο συνδυασμός της εσιταλοπράμης με *αναστρέψιμους* αναστολείς ΜΑΟ-Α (όπως η μοκλοβεμίδη) ή με τον *αναστρέψιμο μη εκλεκτικό* αναστολέα ΜΑΟ, τη λινεζολίδη, αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT ή συγγενές σύνδρομο μακρού QT.
- Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι ακόλουθες ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

#### Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών

Η εσιταλοπράμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η εμφάνιση συμπεριφορών σχετιζόμενων με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά, θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, εντούτοις, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μεγάλης διάρκειας στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους, όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη συμπεριφοράς.

### Παράδοξο άγχος

Μερικοί ασθενείς με διαταραχή πανικού μπορεί να βιώσουν αυξημένα συμπτώματα άγχους κατά την έναρξη θεραπείας με αντικαταθλιπτικά. Αυτή η παράδοξη αντίδραση συνήθως υποχωρεί εντός δύο εβδομάδων κατά τη διάρκεια της συνέχισης της θεραπείας. Συνιστάται μία χαμηλή δόση έναρξης για τη μείωση της πιθανότητας αγγογόνου επίδρασης (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Επιληπτικές Κρίσεις

Η εσιταλοπράμη πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις για πρώτη φορά ή εάν υπάρχει αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων (σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση επιληψίας). Οι SSRIs θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ασταθή επιληψία και οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

### Μανία

Οι SSRIs πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας. Η αγωγή με SSRIs πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εισέρχεται σε μανιακή φάση.

### Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η αγωγή με κάποιον SSRI μπορεί να μεταβάλλει το γλυκαιμικό έλεγχο (υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία). Ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή/και των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων.

### Αυτοκτονία/Σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σκέψεων αυτοκτονίας, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επέλθει σημαντική πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων. Δεδομένου ότι βελτίωση μπορεί να συμβεί κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων ή και περισσότερων εβδομάδων της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, έως ότου εμφανισθεί ανάλογη βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες συνταγογραφείται η εσιταλοπράμη μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, οι καταστάσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι ίδιες προφυλάξεις που λαμβάνονται όταν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή θα πρέπει κατ' επέκταση να λαμβάνονται όταν αντιμετωπίζονται ασθενείς με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που εμφανίζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σκέψεων αυτοκτονίας ή αποπειρών αυτοκτονίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών. Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ειδικά στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία.

Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να είναι ενημερωμένοι για την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια αμέσως εάν εμφανιστούν τα συμπτώματα αυτά.

### Ακαθισία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση των SSRIs/SNRIs έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθισίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από αδυναμία να καθίσει κανείς ή να παραμείνει ακίνητος. Αυτή είναι πιο πιθανό να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας. Στους ασθενείς που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, η αύξηση της δοσολογίας μπορεί να είναι επιβλαβής.

### Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανώς λόγω της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει σπάνια αναφερθεί κατά την χρήση των SSRIs. Η διαταραχή αυτή γενικά υποχωρεί με την διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι, ή οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ή εάν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία.

### Αιμορραγία

Υπήρξαν αναφορές αιμορραγικών διαταραχών στο δέρμα, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα, κατά την αγωγή με SSRIs. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με SSRIs, ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν ταυτόχρονα από του στόματος αντιπηκτικά, φάρμακα τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. άτυπα αντιπηκτικά και φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), τικλοπιδίνη και διπυριδαμόλη) και σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αιμορραγικών τάσεων.

### Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για την χορήγηση των SSRIs ταυτόχρονα με ECT, συνεπώς συνιστάται προσοχή.

### Σεροτονινεργικό Σύνδρομο

Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται εσιταλοπράμη με φαρμακευτικά προϊόντα που παρουσιάζουν σεροτονινεργική δράση όπως η σουματριπτάνη ή άλλες τριπτάνες, τραμαδόλη, και τρυπτοφάνη.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα SSRIs και σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνδυασμός συμπτωμάτων όπως διέγερση, τρόμος, μυόκλονος και υπερθερμία μπορεί να υποδηλώνουν ανάπτυξη αυτής της κατάστασης. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα η θεραπεία με τον SSRI και το σεροτονινεργικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει συμπτωματική αγωγή.

### St John's Wort (Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο)

Η ταυτόχρονη χορήγηση φυτικών θεραπειών που περιέχουν St John's Wort (Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο) με SSRIs μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται όταν διακόπτεται η θεραπεία

Τα συμπτώματα απόσυρσης είναι συχνά όταν διακόπτεται η αγωγή, ειδικά όταν η διακοπή γίνεται απότομα (βλέπε παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εσιταλοπράμη και 15% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης των συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας και της δοσολογίας της θεραπείας καθώς και του ρυθμού ελάττωσης της δοσολογίας. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων των παραισθησιών και του αισθήματος ηλεκτρισμού), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των ζοηρών ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, ωστόσο, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά ως προς την ένταση.

Αυτά συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της διακοπής της θεραπείας, αλλά υπήρξαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι παρέλειψαν μια δόση.

Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι αυτο-περιοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν μέσα σε 2 εβδομάδες, μολονότι σε κάποια άτομα μπορεί να επιμείνουν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Για το λόγο αυτό συνιστάται η εσιταλοπράμη να μειώνεται σταδιακά όταν διακόπτεται η θεραπεία για ένα διάστημα

αρκετών εβδομάδων ή μηνών, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλέπε 'Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται όταν διακόπτεται η θεραπεία', παράγραφο 4.2).

#### Στεφανιαία Νόσος

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### Παράταση του διαστήματος QT

Η εσιταλοπράμη έχει βρεθεί ότι προκαλεί δόσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT. Έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία συμπεριλαμβανόμενης της ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsade de pointes) κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαιμία, ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλες καρδιακές παθήσεις (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5, 4.8, 4.9. και 5.1).

Προσοχή συνιστάται σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία, ή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο για κακοήθεις αρρυθμίες και πρέπει να διορθώνονται πριν την έναρξη θεραπείας με εσιταλοπράμη.

Εάν ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή νόσο λαμβάνουν αγωγή, θα πρέπει να εξετάζεται η διεξαγωγή ενός ΗΚΓ πριν την έναρξη της θεραπείας.

Αν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσιταλοπράμη, η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει και ένα ΗΚΓ θα πρέπει να εκτελείται.

#### Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Οι SSRIs, συμπεριλαμβανομένης της εσιταλοπράμης, μπορεί να έχουν επίδραση στο μέγεθος της κόρης του ματιού, προκαλώντας μυδρίαση. Η μυδριατική αυτή δράση έχει τη δυνατότητα να μειώσει τη γωνία του ματιού, με αποτέλεσμα αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και γλαύκωμα κλειστής γωνίας, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με προδιάθεση. Ως εκ τούτου η εσιταλοπράμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή ιστορικό γλαυκώματος.

#### Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) / αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs/SNRIs.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**

#### Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

##### *Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς MAO*

Περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με έναν SSRI σε συνδυασμό με μη εκλεκτικό, μη αναστρέψιμο αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) και σε ασθενείς που πρόσφατα είχαν διακόψει τη θεραπεία με έναν SSRI και είχαν αρχίσει θεραπεία με έναν αναστολέα της MAO (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε μερικές περιπτώσεις ο ασθενής εμφάνισε σεροτονινεργικό σύνδρομο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο συνδυασμός εσιταλοπράμης με μη εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO αντενδείκνυται. Η αγωγή με εσιταλοπράμη μπορεί να ξεκινήσει 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO. Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 7 ημέρες

μετά τη διακοπή αγωγής με εσιταλοπράμη, πριν την έναρξη αγωγής με μη εκλεκτικό, μη αναστρέψιμο MAOI.

#### *Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας MAO-A (μονοκλοβεμίδη)*

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου, ο συνδυασμός εσιταλοπράμης με έναν αναστολέα MAO-A όπως η μοκλοβεμίδη, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν ο συνδυασμός είναι αναγκαίος, αυτός θα πρέπει να ξεκινήσει από την χαμηλότερη συνιστώμενη δοσολογία και θα πρέπει να υπάρχει στενή κλινική παρακολούθηση.

#### *Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας MAO-B (λινεζολίδη)*

Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας MAO και δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς υπό θεραπεία με εσιταλοπράμη. Εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να χορηγείται στις ελάχιστες δόσεις και υπό στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Μη αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας MAO (σελεγιλίνη)*

Κατά τον συνδυασμό με σελεγιλίνη (μη αναστρέψιμος αναστολέας MAO-B) χρειάζεται προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου. Δόσεις σελεγιλίνης μέχρι 10 mg ημερησίως έχουν συγχωρηγηθεί με ασφάλεια με ρακεμική σιταλοπράμη.

#### Παράταση του διαστήματος QT

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες της εσιταλοπράμης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Αθροιστική δράση της εσιταλοπράμης και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Για αυτό, η συγχωρήγηση της εσιταλοπράμης με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά τάξης IA και III, αντιψυχωσικά (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίνης, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα αντιμικροβιακά (π.χ. σπαρφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη IV, πενταμιδίνη, θεραπεία κατά της ελονοσίας, ιδιαίτερα αλοφαντρίνη), ορισμένα αντιισταμινικά (αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), αντενδείκνυται.

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις για τη χρήση

##### *Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η συγχωρήγηση με σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. τραμαδόλη, σουματριπτάνη και άλλες τριπτάνες) μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου.

##### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον επιληπτικό ουδό*

Τα SSRIs μπορούν να μειώσουν τον επιληπτικό ουδό. Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τον επιληπτικό ουδό (π.χ. αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, SSRIs), νευροληπτικά (φαινοθειαζίνες, θειοξανθίνες και βουτυροφαινόλες), μεφλοκίνη, βουπροπιόνη και τραμαδόλη).

##### *Λίθιο, τρυπτοφάνη*

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης δράσης, σε περιπτώσεις όπου οι SSRIs συγχωρηγήθηκαν με λίθιο ή τρυπτοφάνη, συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση των SSRIs με τα φάρμακα αυτά πρέπει να γίνεται με προσοχή.

##### *St Johns Wort (Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο)*

Η ταυτόχρονη χρήση SSRIs και φυτικών θεραπειών που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο*) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στην επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Αιμορραγίες*

Μπορεί να εμφανιστεί μεταβολή στην αντιπηκτική δράση όταν η εσιταλοπράμη συνδυαστεί με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά. Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την πήξη του αίματος όταν αρχίζει ή διακόπτεται η θεραπεία με εσιταλοπράμη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Μ.ΣΑ.Φ) μπορεί να αυξήσει την αιμορραγική τάση (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Αλκοόλ*

Καμία φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν αναμένεται μεταξύ εσιταλοπράμης και αλκοόλ. Παρόλα αυτά όπως και με όλα τα ψυχοτρόπα φαρμακευτικά προϊόντα, ο συνδυασμός με το αλκοόλ δεν συνιστάται.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υποκαλιαιμία / υπομαγνησαιμία*

Απαιτείται προσοχή για την ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν υποκαλιαιμία / υπομαγνησαιμία, καθώς αυτές οι καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο κακοήθους αρρυθμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις**

#### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της εσιταλοπράμης

Ο μεταβολισμός της εσιταλοπράμης πραγματοποιείται κυρίως μέσω του CYP2C19. Τα CYP3A4 και CYP2D6 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό αλλά σε μικρότερο βαθμό. Ο μεταβολισμός του βασικού μεταβολίτη S-DCT (απομεθυλωμένη εσιταλοπράμη) φαίνεται ότι καταλύεται σε κάποιο βαθμό από το CYP2D6.

Συγχορήγηση εσιταλοπράμης με ομεπραζόλη 30 mg άπαξ ημερησίως (έναν αναστολέα του CYP2C19) είχε ως αποτέλεσμα την μέτρια (περίπου 50%) αύξηση στην συγκέντρωση της εσιταλοπράμης στο πλάσμα.

Συγχορήγηση εσιταλοπράμης με σιμετιδίνη 400 mg δις ημερησίως (ένα μετρίως ισχυρό γενικό αναστολέα ενζύμων) είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια (περίπου 70%) αύξηση στην συγκέντρωση της εσιταλοπράμης στο πλάσμα. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται εσιταλοπράμη σε συνδυασμό με σιμετιδίνη. Μπορεί να δικαιολογείται προσαρμογή της δόσης.

Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή όταν η εσιταλοπράμη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, φλουκοναζόλη, φλουβοξαμίνη, λανσοπραζόλη, τικλοπιδίνη) ή σιμετιδίνη. Μείωση της δόσης της εσιταλοπράμης μπορεί να είναι απαραίτητη, με βάση την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την ταυτόχρονη θεραπεία.

#### Επίδραση της εσιταλοπράμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η εσιταλοπράμη είναι αναστολέας του ενζύμου CYP2D6. Συνιστάται προσοχή κατά την συγχορήγηση της εσιταλοπράμης με φάρμακα των οποίων ο μεταβολισμός πραγματοποιείται κυρίως από αυτό το ένζυμο, και έχουν μικρό θεραπευτικό δείκτη πχ φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη και μεταπρολόλη (όταν χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια), ή κάποια φάρμακα που επιδρούν στο ΚΝΣ και μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, π.χ. αντικαταθλιπτικά όπως η δεσιπραμίνη, κλομιπραμίνη και νοτριπτιλίνη ή αντιψυχωσικά, όπως η ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη και αλοπεριδόλη. Μπορεί να δικαιολογείται προσαρμογή της δόσης.

Η συγχορήγηση με δεσιπραμίνη ή μετοπρολόλη οδήγησε και στις δύο περιπτώσεις σε διπλασιασμό στο πλάσμα των επιπέδων αυτών των δύο υποστρωμάτων CYP2D6.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η εσιταλοπράμη μπορεί επίσης να προκαλέσει ασθενή αναστολή του CYP2C19. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C19.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Τα κλινικά στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με την έκθεση στην εσιταλοπράμη κατά την κύηση είναι πολύ περιορισμένα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η εσιταλοπράμη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο και μόνον έπειτα από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους.

Τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται, εάν η χρήση της εσιταλοπράμης από την μητέρα συνεχίζεται μέχρι τα τελευταία στάδια της κύησης, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο. Η απότομη διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Τα παρακάτω συμπτώματα μπορεί να παρουσιαστούν στο νεογνό μετά από χρήση SSRI/SNRI από την μητέρα στα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, επιληπτικές κρίσεις, αστάθεια στη θερμοκρασία, δυσχέρεια σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπερτονία, υποτονία, αύξηση των αντανακλαστικών, τρόμος, νευρική κούραση, ευερεθιστότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά θα μπορούσαν να οφείλονται είτε σε σεροτονινεργικές επιδράσεις είτε στα συμπτώματα από τη διακοπή της θεραπείας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι επιπλοκές αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24 ώρες) μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χρήση των SSRIs κατά την κύηση, ιδιαίτερα στην προχωρημένη εγκυμοσύνη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου 5 περιπτώσεις ανά 1000 κύσεις. Στο γενικό πληθυσμό συμβαίνουν 1 - 2 περιπτώσεις PPHN ανά 1000 εγκυμοσύνες.

#### Θηλασμός

Είναι αναμενόμενο ότι η εσιταλοπράμη θα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Γονιμότητα

Στοιχεία από μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η εσιταλοπράμη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ανθρώπινες αναφορές περιστατικών με μερικά SSRIs έχουν δείξει ότι η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη. Επιπτώσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι σήμερα.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Αν και η εσιταλοπράμη έχει δείξει ότι δεν επηρεάζει την πνευματική λειτουργία ή τη ψυχοκινητική απόδοση, κάθε ψυχοτρόπο φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μειώσει την κρίση ή τις δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον πιθανό κίνδυνο να επηρεαστεί η ικανότητά τους για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνότερα κατά την πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας και συνήθως μειώνεται η ένταση και συχνότητά τους καθώς συνεχίζεται η θεραπεία.

#### Πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι γνωστές για τους SSRIs και έχουν αναφερθεί για την εσιταλοπράμη είτε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες είτε ως αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά καταγράφονται παρακάτω ταξινομημένες ανά σύστημα του οργανισμού και συχνότητα.

Οι συχνότητες έχουν ληφθεί από τις κλινικές μελέτες και δεν είναι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο.

Οι συχνότητες έχουν οριστεί ως: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10,000$ ), μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία).

<b>Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστή	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνια	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Μη γνωστή	Απρόσφορη έκκριση ADH
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνή	Μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη, αύξηση βάρους
	Όχι συχνή	Μείωση βάρους
	Μη γνωστή	Υπονατριαιμία, ανορεξία <sup>1</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνή	Άγχος, ανησυχία, μη φυσιολογικά όνειρα, μειωμένη λίμπιντο Γυναίκες: ανοργασμία
	Όχι συχνή	Τριγμός των οδόντων, διέγερση, νευρική κριση πανικού, κατάσταση σύγχυσης
	Σπάνια	Επιθετικότητα, αποπροσωποποίηση, ψευδαίσθηση
	Μη γνωστή	Μανία, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά <sup>2</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνή	Πονοκέφαλος
	Συχνή	Αϋπνία, υπνηλία, ζάλη, παραισθησία, τρόμος
	Όχι συχνή	Διαταραχή της γεύσης, διαταραχή ύπνου, συγκοπή
	Σπάνια	Σεροτονινεργικό σύνδρομο
	Μη γνωστή	Δυσκινησία, διαταραχή κίνησης, σπασμοί, ψυχοκινητική ανησυχία/ακαθυσία <sup>1</sup>
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι Συχνή	Μυδρίαση, διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι Συχνή	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι Συχνή	Ταχυκαρδία
	Σπάνια	Βραδυκαρδία
	Μη γνωστή	Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης της ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes)
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστή	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνή	Παραρρινοκολπίτιδα, χασμουρητό
	Όχι Συχνή	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ Συχνή	Ναυτία
	Συχνή	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, εμετός, ξηροστομία
	Όχι Συχνή	Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστή	Ηπατίτιδα, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνή	Αυξημένη εφίδρωση
	Όχι Συχνή	Κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα, κνησμός
	Μη γνωστή	Εκχύμωση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνή	Αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστή	Κατακράτηση ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνή	Άνδρες: διαταραχές εκσπερμάτισης, ανικανότητα
	Όχι Συχνή	Γυναίκες: μητρορραγία, μηνορραγία
	Μη γνωστή	Γαλακτόρροια, Άνδρες: πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνή	Κόπωση, πυρετός
	Όχι Συχνή	Οίδημα

<sup>1</sup> Αυτά τα συμβάντα έχουν αναφερθεί για την θεραπευτική κατηγορία των SSRIs

<sup>2</sup> Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσιταλοπράμη ή σε μικρό χρονικό διάστημα από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παράταση του διαστήματος QT

Έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης της ριτιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαιμία, ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλα καρδιακά νοσήματα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 και 5.1).

### Επιδράσεις κατηγορίας

Επιδημιολογικές μελέτες, κυρίως διεξάγονται με ασθενείς 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

### Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας

Η διακοπή των SSRIs/SNRIs (ιδιαίτερα όταν είναι απότομη) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας και της αίσθησης ηλεκτρικού ρεύματος), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία ή/και έμετος, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια και αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά ή/και παρατεταμένα. Για το λόγο αυτό συνιστάται όταν η θεραπεία με εσιταλοπράμη δεν είναι πλέον αναγκαία, να εφαρμόζεται σταδιακή διακοπή, μειώνοντας τη δόση διαδοχικά (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### *Τοξικότητα*

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με εσιταλοπράμη είναι περιορισμένα και σε πολλές περιπτώσεις συμπεριλαμβάνεται ταυτόχρονη λήψη υπερβολικής δοσολογίας άλλων φαρμάκων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχουν αναφερθεί ήπια συμπτώματα ή απουσία συμπτωμάτων. Θανατηφόρα συμβάματα από υπερδοσολογία εσιταλοπράμης έχουν αναφερθεί σπάνια με λήψη εσιταλοπράμης μόνον, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συμπεριλαμβανόταν υπερδοσολογία με ταυτόχρονη λήψη και άλλων φαρμάκων. Δόσεις εσιταλοπράμης, μόνο, μεταξύ 400 και 800mg έχουν ληφθεί χωρίς σοβαρά συμπτώματα.

### *Συμπτώματα*

Τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν στις αναφερόμενες περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δοσολογίας εσιταλοπράμης, περιλαμβάνουν συμπτώματα που κυρίως σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα (κυμαίνονται από ζάλη, τρόμο και διέγερση έως σπάνιες περιπτώσεις σεροτονινεργικού συνδρόμου, σπασμοί και κώμα), το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία/έμετος) και το καρδιαγγειακό σύστημα (υπόταση, ταχυκαρδία, παράταση του διαστήματος QT και αρρυθμία) και διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών/υγρών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαemia).

#### Διαχείριση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Πρέπει να εξασφαλιστεί και να διατηρηθεί η ελευθερία των αεροφόρων οδών, να εξασφαλιστεί η επαρκής οξυγόνωση και η αναπνευστική λειτουργία. Θα πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή γαστρικής έκπλυσης και η χρήση ενεργού άνθρακα. Η πλύση στομάχου θα πρέπει να λάβει χώρα όσο το δυνατό συντομότερα μετά την από του στόματος κατάποση. Συνιστάται η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και των ζωτικών σημείων σε συνδυασμό με γενικά μέτρα συμπτωματικής υποστήριξης.

Παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) συνιστάται στην περίπτωση υπερδοσολογίας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια / βραδυαρρυθμίες, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT, ή σε ασθενείς με διαταραγμένο μεταβολισμό, π.χ. ηπατική δυσλειτουργία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, κωδικός ATC: N 06 AB 10.

#### Μηχανισμός δράσης

Η εσιταλοπράμη είναι εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HT) με υψηλή χημική συγγένεια στην κύρια θέση σύνδεσης. Επίσης συνδέεται σε αλλοστερική θέση στο μεταφορέα της σεροτονίνης με 1000 φορές χαμηλότερη χημική συγγένεια.

Η εσιταλοπράμη έχει μηδενική ή χαμηλή συγγένεια με ορισμένους υποδοχείς συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA, D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub>, των α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β αδρενεργικών υποδοχέων, των ισταμινικών H<sub>1</sub>, των μουςκαρινικών χολινεργικών, των υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης και των υποδοχέων οπιοειδών.

Η αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης είναι ο μόνος πιθανός μηχανισμός δράσης ο οποίος εξηγεί την φαρμακολογική και κλινική δράση της εσιταλοπράμης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με ΗΚΓ σε υγιή άτομα, η αλλαγή από την αρχική τιμή του QTc (διόρθωση Fridericia) ήταν 4,3 ms (90% CI: 2,2, 6,4) στη δόση των 10 mg / ημέρα και 10,7 ms (90 % CI: 8,6, 12,8) στην υπερθεραπευτική δόση των 30 mg / ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 και 4.9).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

##### *Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο*

Η εσιταλοπράμη έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στην θεραπεία της οξείας φάσης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου σε τρεις από τις τέσσερις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μικρής διάρκειας (8 εβδομάδων) μελέτες. Σε μια μακροχρόνια μελέτη για την πρόληψη υποτροπών, 274 ασθενείς που έδειξαν απόκριση κατά την διάρκεια των αρχικών 8 εβδομάδων ανοιχτής θεραπείας με εσιταλοπράμη 10 ή 20 mg, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν με εσιταλοπράμη στην ίδια δόση, ή σε εικονικό φάρμακο, για μέχρι και 36 εβδομάδες. Στην μελέτη αυτή οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν εσιταλοπράμη παρέμειναν για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθεροι υποτροπών, σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

#### *Κοινωνική αγχώδης διαταραχή*

Η εσιταλοπράμη ήταν αποτελεσματική και στις τρεις βραχύχρονες (12 εβδομάδων) κλινικές μελέτες καθώς και στην 6 μηνών διάρκειας μελέτη για την πρόληψη των υποτροπών στους ασθενείς με κοινωνική αγχώδη διαταραχή που αποκρίθηκαν στη θεραπεία. Σε μια μελέτη 24 εβδομάδων καθορισμού της δόσης, αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα των 5, 10 και 20 mg εσιταλοπράμης.

#### *Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή*

Η εσιταλοπράμη σε δόσεις 10mg και 20mg/ημέρα ήταν αποτελεσματική και στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Στο σύνολο των αποτελεσμάτων από τρεις μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό που συμμετείχαν 421 ασθενείς σε θεραπεία με εσιταλοπράμη και 419 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ποσοστό 47,5% και 28,9% αντίστοιχα ανταποκρίθηκε και 37,1% και 20,8% παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Η σταθερή επίδραση φάνηκε από την εβδομάδα 1.

Διατήρηση της αποτελεσματικότητας της εσιταλοπράμης σε δόση 20mg την ημέρα καταδείχτηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διατήρησης της αποτελεσματικότητας διάρκειας 24-76 εβδομάδων, με συμμετοχή 373 ασθενών, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία κατά την αρχική ανοιχτή φάση της θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων.

#### *Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή*

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη, τα 20 mg/ημέρα εσιταλοπράμης σημείωσαν διαφορά από το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας Y-BOCS μετά από 12 εβδομάδες. Μετά από 24 εβδομάδες, αμφότερες οι δόσεις των 10 και 20mg/ημέρα εσιταλοπράμης υπερέιχαν συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η πρόληψη τη υποτροπής αποδείχτηκε για τα 10 και 20mg/ημέρα της εσιταλοπράμης σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην εσιταλοπράμη σε μία 16 εβδομάδων ανοιχτής φάσης περίοδο και οι οποίοι στη συνέχεια εντάχθηκαν σε διάρκεια 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση είναι σχεδόν πλήρης και ανεξάρτητη από την λήψη τροφής (ο μέσος χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (mean  $T_{max}$ ) είναι 4 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις). Όπως και για τη ρακεμική εσιταλοπράμη, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εσιταλοπράμης αναμένεται να είναι περίπου 80%.

### Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_{d,\beta}/F$ ) μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 12 έως 26 L/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι κάτω από 80% για την εσιταλοπράμη και τους βασικούς της μεταβολίτες.

### Βιομετασχηματισμός

Η εσιταλοπράμη μεταβολίζεται στο ήπαρ και μετατρέπεται στον απομεθυλωμένο και στον δισ-απομεθυλωμένο μεταβολίτη της. Οι μεταβολίτες αυτοί είναι και οι δυο φαρμακολογικά δραστικοί. Εναλλακτικά, το άζωτο μπορεί να οξειδωθεί για να σχηματίσει το N-οξειδίο μεταβολίτη. Τόσο η μητρική ουσία όσο και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μερικώς ως γλυκουρονίδια. Μετά από πολλαπλές δόσεις οι μέσες συγκεντρώσεις του απομεθυλωμένου και του δισ-απομεθυλωμένου μεταβολίτη είναι συνήθως 28-31% και <5% της συγκέντρωσης της εσιταλοπράμης, αντίστοιχα. Ο βιομετασχηματισμός της εσιταλοπράμης στον απομεθυλωμένο μεταβολίτη της πραγματοποιείται βασικά μέσω του CYP2C19 ενώ είναι πιθανή κάποια συμβολή από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6.

### Αποβολή

Η ημιπερίοδος ζωής αποβολής ( $t_{1/2\beta}$ ) μετά από πολλαπλές δόσεις είναι περίπου 30 ώρες και η κάθαρση του πλάσματος εφόσον ληφθεί από το στόμα ( $Cl_{oral}$ ) είναι περίπου 0,6 L/min. Οι βασικοί μεταβολίτες έχουν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Η εσιταλοπράμη και οι κύριοι μεταβολίτες της θεωρείται ότι απομακρύνονται τόσο από την ηπατική (μεταβολική) όσο και από την νεφρική οδό με μεγάλο μέρος της δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα υπό τη μορφή μεταβολιτών.

#### Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική. Επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε περίπου 1 εβδομάδα. Η μέση συγκέντρωση κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση των 50 nmol/L (εύρος από 20 έως 125 nmol/L) επιτυγχάνεται με ημερήσια δόση 10 mg.

#### Ηλικιωμένοι Ασθενείς (> 65 ετών)

Η εσιταλοπράμη φαίνεται ότι απεκκρίνεται βραδύτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Η συστηματική έκθεση (AUC) είναι περίπου 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νεότερους υγιείς εθελοντές (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Criteria A και B), ο χρόνος ημίσειας ζωής της εσιταλοπράμης ήταν περίπου διπλάσιος και η έκθεση ήταν περίπου 60% μεγαλύτερη σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Με τη ρακεμική σιταλοπράμη παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ημιπερίοδος ζωής και μικρή αύξηση στην έκθεση σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ( $Cl_{CR}$  10-53 ml/min). Η συγκέντρωση των μεταβολιτών στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί όμως πιθανόν να είναι αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Πολυμορφισμός

Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2C19 εμφανίζουν διπλάσιες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της εσιταλοπράμης σε σύγκριση με τα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό. Δεν έχει παρατηρηθεί κάποια σημαντική μεταβολή στην έκθεση στα άτομα με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6 (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχει γίνει ολοκληρωμένο πρόγραμμα προκλινικών μελετών με εσιταλοπράμη δεδομένου ότι οι συγκριτικές τοξικοκινητικές και τοξικολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους με εσιταλοπράμη και σιταλοπράμη έδειξαν παρόμοιο προφίλ. Για το λόγο αυτό όλες οι πληροφορίες της σιταλοπράμης μπορούν να εφαρμοστούν και στην εσιταλοπράμη.

Σε συγκριτικές τοξικολογικές μελέτες σε αρουραίους, η εσιταλοπράμη και η σιταλοπράμη προκάλεσαν καρδιακή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μετά από θεραπεία μερικών εβδομάδων, όταν χρησιμοποιήθηκαν δόσεις που προκαλούν και γενικότερη τοξικότητα. Η καρδιοτοξικότητα φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τα ανώτατα όρια συγκέντρωσης στο πλάσμα παρά με την συστηματική έκθεση (AUC). Οι ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε επίπεδο μη τοξικής δράσης ήταν παραπάνω (8 φορές) από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την έκθεση στην κλινική χρήση, ενώ η AUC για την εσιταλοπράμη ήταν μόνο 3 με 4 φορές υψηλότερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε κατά την κλινική χρήση. Για την σιταλοπράμη οι τιμές AUC για το S-εναντιομερές ήταν 6-7 φορές υψηλότερες από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την έκθεση στην κλινική χρήση. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται πιθανώς με την πολύ μεγάλη επίδραση στις βιογενείς αμίνες δηλαδή είναι δευτερογενές φαινόμενο της πρωτογενούς φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου, και προκαλεί αιμοδυναμικές επιδράσεις (μείωση στην κυκλοφορία αίματος στην στεφανιαία αρτηρία) και ισχαιμία. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας στους αρουραίους δεν είναι σαφής. Η κλινική εμπειρία με την σιταλοπράμη και η εμπειρία των κλινικών δοκιμών με την εσιταλοπράμη δεν υποδεικνύουν ότι τα ευρήματα αυτά έχουν κάποια κλινική συσχέτιση.

Αυξημένη περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ιστούς όπως πχ στον πνεύμονα, τις επιδιδυμίδες και το ήπαρ μετά από θεραπεία για μεγάλα χρονικά διαστήματα με

εσιταλοπράμη και σιταλοπράμη στους αρουραίους. Τα ευρήματα στις επιδιδυμίδες και στο ήπαρ παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες στον άνθρωπο. Το φαινόμενο αυτό είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συσσωρευση φωσφολιπιδίων (φωσφολιπίδωση) σε ζώα έχει παρατηρηθεί σε σχέση με πολλά κατιονικά αμφιφιλικά φάρμακα. Είναι άγνωστο εάν αυτό το φαινόμενο έχει καμία κλινική σημασία για τον άνθρωπο.

Στην μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη οι εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε αρουραίους (μειωμένο βάρος εμβρύου και αναστρέψιμη καθυστέρηση οστεοποίησης) παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης στο φάρμακο σε σχέση με την AUC μεγαλύτερα από αυτά της έκθεσης που επιτεύχθηκε κατά την κλινική χρήση. Δεν σημειώθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών. Μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη έδειξε ελαττωμένη βιωσιμότητα κατά τη διάρκεια της περιόδου γαλουχίας σε εκθέσεις σε σχέση με την AUC υψηλότερες από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την κλινική χρήση.

Δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η σιταλοπράμη προκαλεί μείωση του δείκτη γονιμότητας και του δείκτη της εγκυμοσύνης, μείωση του αριθμού εμφύτευσης και ανωμαλίες στο σπέρμα κατά την έκθεση και σε πολύ μεγαλύτερα επίπεδα σε σχέση με την έκθεση του ανθρώπου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ζώα σχετικά με αυτό το θέμα για την εσιταλοπράμη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica

Talc

Magnesium stearate,

Επικάλυψη:

Hypromellose

Macrogol

Titanium dioxide (E171)

(Opadry OY-S-28849 White)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσετε πάνω από τους 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Tertram 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζεται σε περιέκτες blister PVC /PVdC/PVC /Αλουμίνιο, σε κουτί των 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 200 δισκίων.

Το Tertram 20mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζεται σε περιέκτες blister PVC/PVdC/PVC/Αλουμίνιο, σε κουτί των 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 200 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

##### **BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε**

Αγίας Κυριακής 20,  
14561, Κηφισιά Αττικής, Ελλάδα  
Τηλ.: +30 210 6254630  
Φαξ: +30 210 6202305

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

63076/06-07-2018 (10mg)  
63075/06-07-2018 (20mg)

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

15-11-2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

07/2018